



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85113322.3

(61) Int. Cl. 4: C 07 C 69/18

C 07 C 67/297, C 07 C 43/23

(22) Anmeldetag: 21.10.85

C 07 C 41/03, C 07 C 67/29

//C07D311/72, C07D303/20,

C07C39/19

(30) Priorität: 21.11.84 CH 5558/84
11.09.85 CH 3927/85

(71) Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.06.86 Patentblatt 86/23

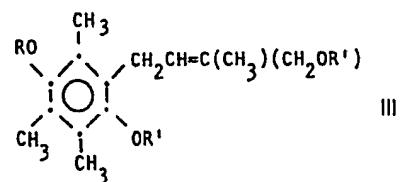
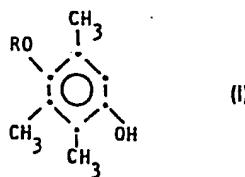
(72) Erfinder: Imfeld, Marquard, Dr.
Benkenstrasse 76
CH-4102 Binningen(CH)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL

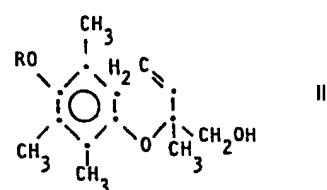
(74) Vertreter: Zimmermann, Hans, Dr. et al,
Grenzacherstrasse 124 Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)

(54) Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten.

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin R eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, mit 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten in Gegenwart eines d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysators und gewünschtenfalls durch Unterwerfung der so erhaltenen Verbindung der Formel



worin R' Wasserstoff oder Acyl bedeutet, erhalten wird, sowie die neuen Produkte II and III dieses Verfahrens. Diese Hydrochinonderivate eignen sich als Zwischenprodukte für die Herstellung von (R,R,R- α -Tocopherol (natürlichem Vitamin E) sowie von racemischem- α -Tocopherol.

EP 0 183 042 A2

einer Claisen-Umlagerung, wobei eine Verbindung der Formel

RAN 4213/94

5

10 Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten

15 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren
zur Herstellung von Hydrochinonderivaten, welche als Zwi-
schenprodukte für die Herstellung von (R,R,R)- α -Toco-
pherol (natürlichem Vitamin E) sowie von racemischem
 α -Tocopherol geeignet sind. Ferner betrifft die Erfindung
20 die neuen Produkte dieses Verfahrens.

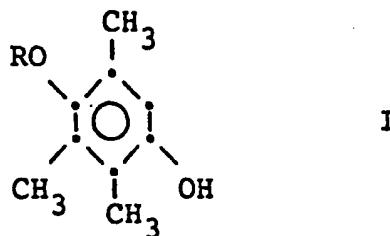
Es sind bereits einige Verfahren zur Herstellung von
natürlichem Vitamin E bekannt, welche jedoch technisch nur
von begrenztem Interesse sind, so dass natürliches Vitamin
25 E bis heute nahezu ausschliesslich aus natürlichen Quellen
extrahiert wird. Es bestand somit ein Bedürfnis nach einem
technisch realisierbaren Zugang, gemäss welchem natürliches
Vitamin E in guter Ausbeute und mit hoher optischer Rein-
heit erhalten werden kann.

30

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekenn-
zeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

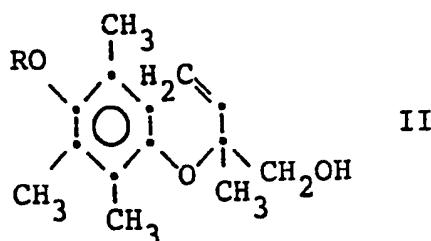
35

5

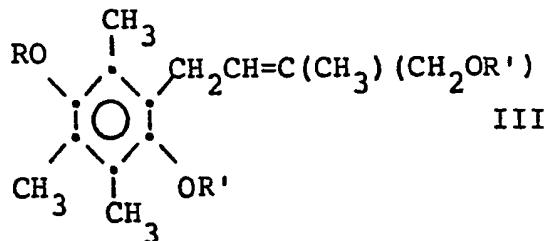


- worin R eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet,
mit 3,4-Epoxy-3-methyl-1-but en in Gegenwart eines
 d^{10} -Uebergangsmetall-Katalysators umgesetzt und gewünsch-
tenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel

15



20



25

- worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, und R'
Wasserstoff oder eine Acylgruppe bedeutet,
erhalten wird.

30

- Der Ausdruck "Hydroxylschutzgruppe" bedeutet im Rahmen
der vorliegenden Erfindung eine abspaltbare Gruppe, und
zwar sowohl eine durch Hydrolyse abspaltbare Gruppe, wie
die Silylgruppe, eine Alkoxyethylgruppe, z.B. Methoxy-
methyl, die Tetrahydropyranylgruppe oder eine Acylgruppe,
z.B. Acetyl, als auch eine oxidativ abspaltbare Gruppe, wie
eine C₁₋₆-Alkylgruppe, z.B. Methyl. Die bevorzugte

Hydroxylschutzgruppe R ist Acetyl.

Der Ausdruck "Acylgruppe" bedeutet übliche Acylreste von aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren, vorzugsweise solche mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, wie Acetyl, Propionyl, Benzoyl und dergleichen.

Die Formel III soll das cis-Isomere (Z-Form), das trans-Isomere (E-Form) als auch Gemische der cis- und der trans-Form umfassen.

Schliesslich bedeutet der Ausdruck " d^{10} -Ubergangsmetall-Katalysator" einen Ubergangsmetallkomplex, dessen zentrales Metallatom die d^{10} -Konfiguration aufweist und wobei die Liganden je nach Oxidationsgrad des Metallatoms ungeladen und/oder negativ geladen sind. Der ganze Komplex ist also ungeladen. Die in Frage kommenden Zentralatome sind Nickel(O), Kupfer(I), Palladium(O), Silber(I), Platin(O) und Gold(I) (siehe J.P. Collman und L.S. Hegedus, "Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry", University Science Books, Mill Valley, California, 1980, Seite 13ff). Beispiele geeigneter Liganden sind Triorganophosphin, wie Triphenylphosphin oder Trimethylphosphin; Kohlenmonoxid; ein aromatischer Ligand, wie Benzol; Halogenid, wie Chlorid; und Sulfonat, wie Trifluormethansulfonat. Als Beispiele geeigneter Katalysatoren seien genannt:

Bis-(triphenylphosphin)-nickel(O)-dicarbonyl (siehe Merck Index 9, 1327).

Der Kupfer(I)-trifluormethansulfonat-Benzol-Komplex [siehe Tetrahedron Letters No. 27, 2529-2532 (1973)].

Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) und die Verbindung der Formel Pd^0 (diop)₂, worin "diop" ein optisch aktiver Phosphinligand ist, und zwar (2S,3S)-2,3-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan [(+)-diop] bzw. (2R,3R)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan [(-)-diop]

[siehe z.B. Tetrahedron 33, 2615-2649 (1977) und Topics in Stereochemistry 10, 175-285 (1978)].

(Trimethylphosphin)-silber(I)-chlorid [siehe z.B. Chem. Ber. 105, 3382-3388 (1972)].

- 5 Tetrakis-(triphenylphosphin)-platin(O) [siehe z.B. Inorganic Synthesis 11, 105-108 (1968)] und (Triphenylphosphin)-gold(I)-chlorid [siehe z.B. Chemistry and Industry 1959, 1628].

10 Im Falle eines Palladium(O)-Katalysators kann dieser bei spielsweise aus einem Palladium(II)-Salz im Reaktionsmisch in situ durch Reduktion erzeugt werden, z.B. aus Palladium(II)-acetat in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Ameisensäure, Hydrazinhydrat, eines tertiären Amins, z.B. Triäthylamin, oder eines aliphatischen oder cyclischen Aethers, 15 z.B. Tetrahydrofuran, und einer mit Palladium(O) Ligandbildenden Verbindung, z.B. Triphenylphosphin.

Die Palladium(O)-enthaltenden Komplexe sind die bevorzugten d^{10} -Uebergangsmetall-Katalysatoren.

- 20 Die Umsetzung der Verbindung der Formel I mit 3,4-Epoxy-3-methyl-1-butene erfolgt zweckmässigerweise in einem inerten Verdünnungsmittel, insbesondere einem organischen Lösungsmittel, wie einem aliphatischen oder cyclischen Aether, z.B. Diäthyläther, Diisopropyläther oder Tetrahydrofuran; einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Benzol, Toluol oder einem Xylool; oder einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid oder Chloroform. Im Falle von Aethern wirken diese oft auch als 25 Reduktionsmittel zur Ueberführung von eingesetztem Palladium(II) in Palladium(O). So haben sich beispielsweise Diäthyläther und Tetrahydrofuran sowohl als geeignete Lösungsmittel als auch als geeignete Reduktionsmittel in jenen erfundungsgemässen Verfahren gezeigt, in denen Palladium(II)-Salze eingesetzt wurden.

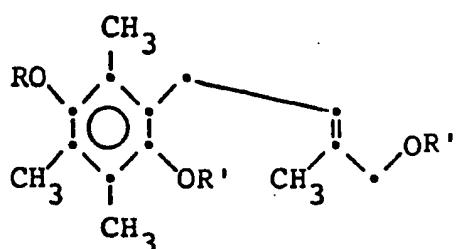
Diese Umsetzung wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 0° und 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

- 5 Die Menge des vorhandenen d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysators bzw. Palladium(II)-Salzes beträgt im allgemeinen mindestens 0,01, insbesondere 0,05 bis 100 Molprozent, bezogen auf die Menge Verbindung der Formel I, vorzugsweise ca. 0,3 Molprozent.
- 10 Die fakultative Ueberführung der Verbindung der Formel II in die Verbindung der Formel III kann im allgemeinen unter den an sich bekannten Bedingungen von Claisen-Umlagerungen durchgeführt werden. So erfolgt die erfindungsmässige Umlagerung zweckmässigerweise in einem inerten Verdünnungsmittel, insbesondere einem organischen Lösungsmittel, wie einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. n-Heptan, Benzol, Toluol oder einem Xylol; einem Heteroaromaten, z.B. Pyridin; einem halogenierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B.
- 15 20 Methylenechlorid, Chloroform oder Chlorbenzol; einem aliphatischen oder cyclischen Aether, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan; oder einem Formamid, z.B. Dimethylformfuran oder Dioxan; einem Ester, z.B. Essigsäureäthylester; einem nitrierten Lösungsmittel, z.B. Nitromethan; oder einem Formamid, z.B. Dimethylformamid. Die Reaktionstemperaturen können in einem grossen Bereich, wie -10°C bis 140°C, variiert werden.
- 25 Temperaturen, d.h. im Temperaturbereich -10° bis +30°C, wobei zweckmässigerweise entweder in Gegenwart einer Protonensäure, wie Essigsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure,
- 30 35 Phosphorsäure oder Schwefelsäure, in Gegenwart eines Carbonsäureanhydrids oder -halogenids, z.B. Acetanhydrid oder Acetylchlorid, oder aber in Gegenwart einer Lewissäure, wie Eisen(III)-chlorid oder Bortrifluorid oder eines Komplexes einer solchen Säure, z.B. deren Aetherate, gearbeitet wird, oder bei erhöhten Temperaturen, d.h. im Temperaturbereich 80°C bis 140°C, insbesondere bei ca. 100°C, wobei gewünschtenfalls in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, Piperidin

oder Dimethylaminopyridin, gearbeitet wird.

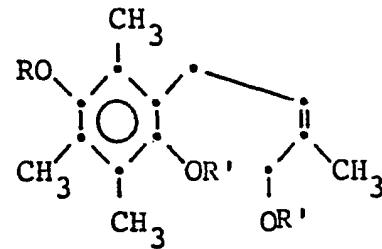
Die Claisen-Umlagerung in Gegenwart eines Carbonsäureanhydrids oder eines Carbonsäurehalogenids führt zu einer Verbindung der Formel III, worin R' eine Acylgruppe bedeutet. In den übrigen Fällen wird eine Verbindung der Formel III erhalten, worin R' Wasserstoff bedeutet.

In der Regel liegt das Produkt der oben beschriebenen Umlagerung eher in Form eines Gemisches der isomeren Verbindungen der allgemeinen Formeln



(E-Form)

IIIa



(Z-Form)

IIIb

vor, als ausschliesslich in Form des einen oder des anderen Isomeren. Je nach den Reaktionsbedingungen der Umlagerung beträgt das Verhältnis E-Form(IIIa):Z-Form(IIIb) insbesondere von 50:50 bis fast 100:0. Es wurde beispielsweise gefunden, dass bei der Durchführung der Umlagerung in saurem Medium, z.B. unter Verwendung von Chlorwasserstoff in Methylenechlorid, fast ausschliesslich die E-Form des Produktes (das trans-Isomere) erhalten wird. Im basischen Medium, z.B. unter Verwendung von Dimethylaminopyridin in Toluol, liefert hingegen die Umlagerung einen wesentlichen Anteil der Z-Form des Produktes (das cis-Isomere), wobei jedoch ein erhöhtes cis(Z):trans(E)-Verhältnis durch verminderter Einsatz der Base begünstigt wird.

Die Isolierung und die Reinigung der so hergestellten Verbindungen der Formeln II und III können nach an sich bekannten Methoden erfolgen. Die reine E-Form und die reine Z-Form der Verbindung der Formel III, d.h. die reine Ver-

bindung der Formel IIIa und die reine Verbindung der Formel IIIb, sind durch an sich bekannte Methoden, z.B. Säulen-chromatographie, isolierbar.

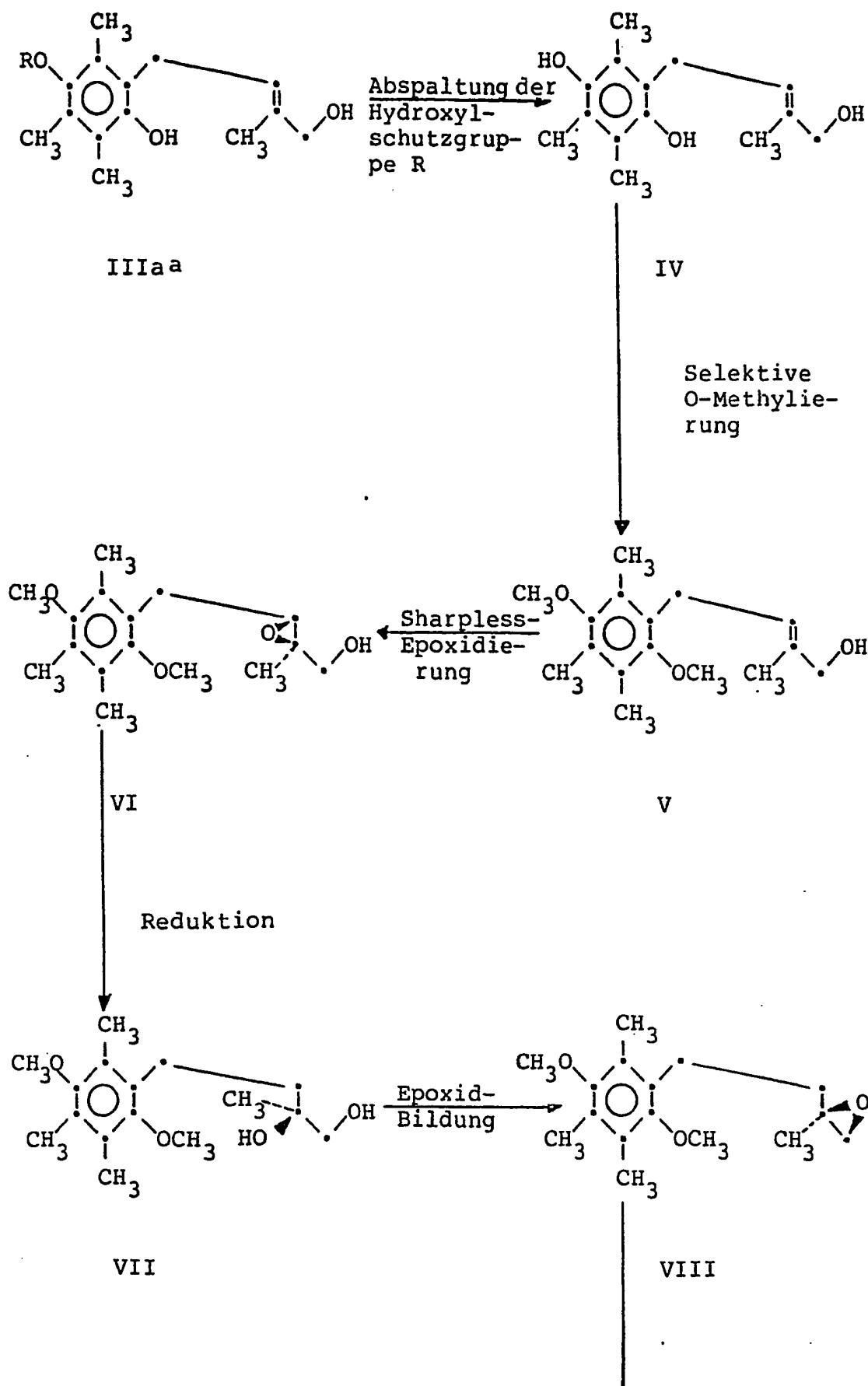
- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln II, III, IIIa und IIIb sind neu und, wie oben gesagt, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. In diesen Formeln sind R und R' vorzugsweise Acetyl.
- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IIIa und IIIb können in (R,R,R)- α -Tocopherol (natürliches Vitamin E) übergeführt werden, beispielsweise gemäss dem nachfolgenden Reaktionsschema 1. Es wird dabei von der E-Form (Verbindung der Formel IIIa) ausgegangen, jedoch gelten die
- 15 Reaktionsstufen auch im Falle des Isomerengemisches (Verbindungen der Formeln IIIa und IIIb) oder der Z-Form (Verbindung der Formel IIIb) als Ausgangsmaterial. Das Verfahren führt in jedem Fall zum gewünschten Isomeren, d.h. zum (R,R,R)- α -Tocopherol. In diesem Reaktionsschema bedeutet
- 20 das ausgefüllte keilförmige Zeichen, dass sich der entsprechende Rest oberhalb der Molekülebene befindet, während die gestrichelte Linie bedeutet, dass sich der entsprechende Rest unterhalb der Molekülebene befindet.

25

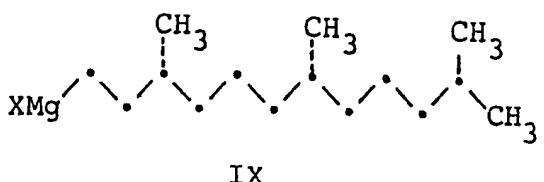
30

35

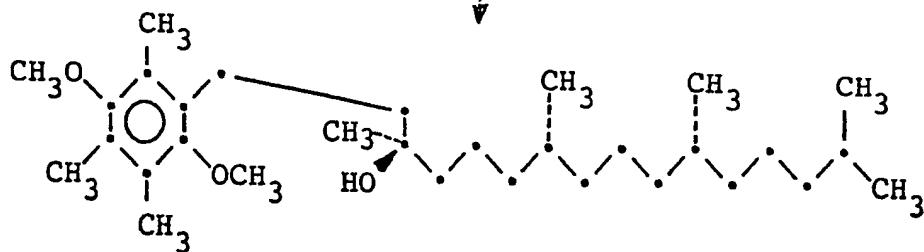
Reaktionsschema 1



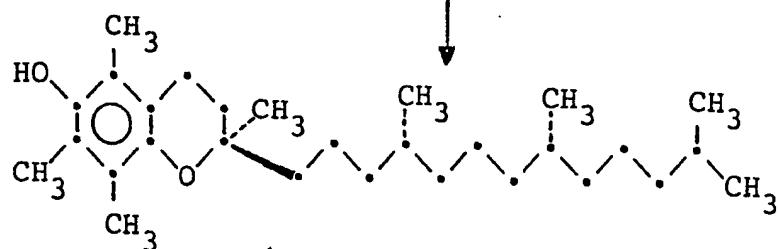
Umsetzung mit einer Grignard-Verbindung



worin X Chlor oder Brom bedeutet.



Ringschluss:
Chroman-Bildung ; Abspaltung der Hydroxylschutzgruppe CH_3



XI

Die Ueberführung der Verbindung der Formel IIIaa in die Verbindung der Formel IV (Abspaltung der Hydroxylschutzgruppe R) kann je nach Art der Schutzgruppe R unter den diesbezüglichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden.

- 5 Falls die Schutzgruppe R durch Hydrolyse abspaltbar ist, kann dies in einfacher Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure (R bedeutet z.B. Silyl, Alkoxymethyl oder Tetrahydropyanyl) bzw. mit einer Base (R bedeutet z.B. Acyl), erfolgen. Falls die Schutzgruppe R oxidativ
10 abspaltbar ist, erfolgt die Ueberführung auch in einfacher Weise, z.B. durch Behandlung mit Cerammoniumnitrat $[(Ce(NH_4)_2(NO_3)_6]$ und anschliessende reduktive Cyclisierung des erhaltenen Chinons.
- 15 Auch die selektive O-Methylierung der Verbindung der Formel IV zur Verbindung der Formel V kann unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, z.B. unter Phasentransferbedingungen unter Verwendung von Dimethylsulfat als Methylierungsmittel, von Methylenchlorid/-
20 Wasser als Lösungsmittel, einer Base, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, und eines Phasentransferkatalysators, wie Tetrabutylammoniumbromid.

Die anschliessende Sharpless-Epoxidierung der Verbindung der Formel V zur Verbindung der Formel VI ist eine an sich bekannte Reaktion und kann unter den üblichen Bedingungen durchgeführt werden, z.B. unter Verwendung von tert.-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel in Gegenwart von Titantetraisopropoxid und Dibutyl-D-tartrat in Methylenchlorid im Temperaturbereich von -20°C bis zur Raumtemperatur.

Die Reduktion der Verbindung der Formel VI zur Verbindung der Formel VII kann unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel oder mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt werden. Die erstgenannte Methode erfolgt zweckmässigerweise in einem wässrigen organischen Lösungs-

mittel, wobei geeigneterweise als organischer Teil des Lösungsmittels ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel in Frage kommt. Bevorzugte organische Lösungsmittel sind niedere Alkanole, wie Methanol, Aethanol und Propanol; aliphatische oder cyclische Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan; oder Ketone, wie Aceton. Die Reduktion erfolgt weiterhin zweckmässig in neutralem bis schwach alkalischem pH-Bereich, insbesondere im pH-Bereich von etwa 7-10, und bei Temperaturen von etwa 5 70°C bis etwa 100°C, vorzugsweise bei der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches. Besonders bevorzugt ist ein Lösungsmittelgemisch, dessen Siedepunkt möglichst nahe bei 10 100°C liegt. Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erfolgt zweckmässigerweise in einem aliphatischen oder cyclischen Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dio- 15 xan, und bei Raumtemperatur.

Die Ueberführung der Verbindung der Formel VII in das Epoxid der Formel VIII kann in an sich bekannter Weise 20 durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wird in eine Verbindung der Formel VII zunächst die primäre Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe übergeführt, z.B. in ein Halogenid (als Halogen kommt hier Chlor, Brom oder Jod in Frage) oder in einen Sulfonsäureester (z.B. Tosylat oder Mesylat) und der- 25 gleichen. Dies kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Anschliessend wird die so erhaltene Verbindung mit einer Base behandelt, und zwar auch in an sich bekannter Weise. Als Basen eignen sich sowohl anorganische als auch organische Basen, vorzugsweise jedoch anorganische Basen, wie 30 insbesondere Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und der- gleichen.

Auch die Umsetzung eines Epoxids der Formel VIII mit einer Grignard-Verbindung der Formel IX kann in an sich 35 bekannter Weise durchgeführt werden. Bevorzugt ist jedoch die Umsetzung in Gegenwart eines Kupfer (I oder II)-Katalysators, insbesondere Kupfer(I)-n-Propylacetylid oder eines

Kupfer(I)-halogenid-dimethylsulfid-Komplexes. Als Lösungsmittel eignen sich für diese Umsetzung alle bei Grignard-Reaktionen üblicherweise in Frage kommenden Lösungsmittel.

5 Die Verbindung der Formel X ist bekannt und kann in bekannter Weise in (R,R,R)- α -Tocopherol (XI) übergeführt werden. Dies kann beispielsweise in einfacher Weise durch Behandlung mit z.B. Cerammoniumnitrat $[(Ce(NH_4)_2^+)_2(NO_3^-)_6]$ und anschliessende reduktive Cyclisierung des
10 erhaltenen Chinons erfolgen.

Die Verbindungen der Formel III, worin R' eine Acylgruppe bedeutet, können nach selektiver Abspaltung der Acylgruppe in der Seitenkette in analoger Weise zur Verbindung der Formel V weiter umgesetzt werden. Die Abspaltung der Acylgruppe kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, beispielsweise in Gegenwart von Bortrifluorid, Titan-(IV)-salzen, Triäthylamin oder Natriumhydroxid.

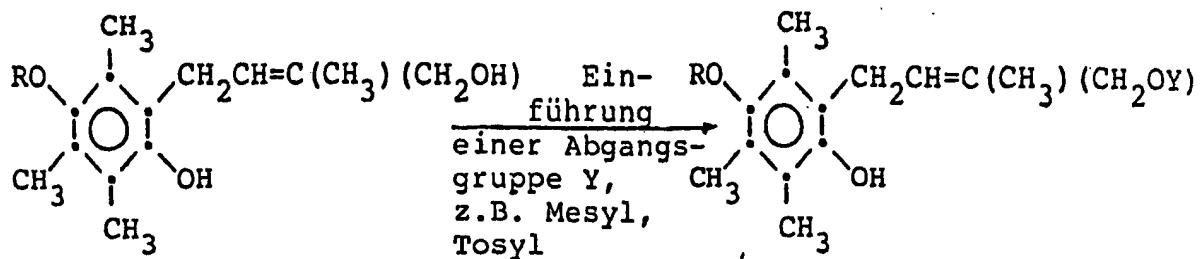
20 Die Verbindung der allgemeinen Formel III kann aber auch in racemisches α -Tocopherol übergeführt werden, beispielsweise gemäss dem nachfolgenden Reaktionsschema 2.

25

30

35

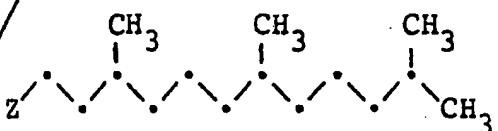
Reaktionsschema 2



IIIc

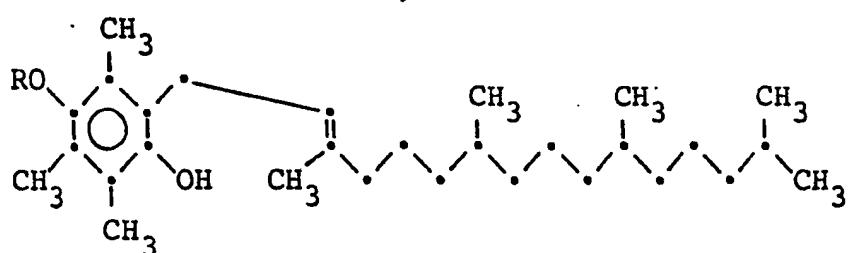
XII

Umsetzung mit Verbindung



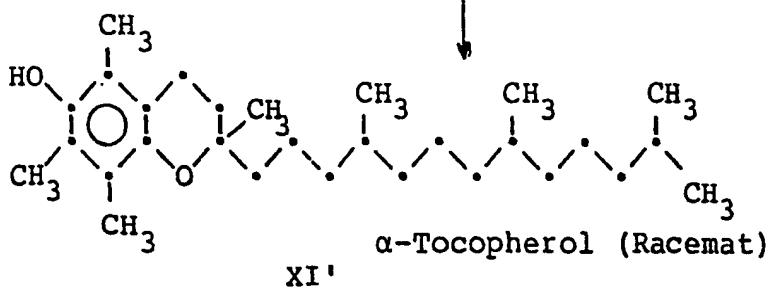
worin Z MgCl , MgBr oder
 Li bedeutet

IX'



XIII

Säure-katalysierter Ring-schluss; Abspaltung der Hydroxylschutzgruppe R



XI'

α -Tocopherol (Racemate)

Die Ueberführung der Verbindung der Formel IIIc in die Verbindung der Formel XII (Einführung einer Abgangsgruppe Y) kann je nach Art der Abgangsgruppe Y unter den diesbezüglichen an sich bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, z.B. durch Behandlung der Verbindung der Formel III mit Methan- bzw. p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin. Auch die anschliessende Umsetzung der Verbindung der Formel XII mit der Verbindung der Formel IX' kann unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen erfolgen. Die zum racemischen α -Tocopherol führende letzte Reaktionsstufe erfolgt zweckmässigerweise in einem organischen Verdünnungsmittel, vorzugsweise Toluol, Essigsäure, 1,2-Dichloräthan oder n-Heptan, und in Gegenwart einer wässrigen Mineralsäure, wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, und/oder in Gegenwart einer Lewissäure, wie Aluminiumtrichlorid oder Bortrifluorid.

Die Isolierung und die Reinigung sämtlicher in den obigen Reaktionsschemata 1 und 2 dargestellten Reaktionsprodukte können nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Das erfindungsgemäss Verfahren wird durch die nachstehenden Beispiele 1, 2 und 10 illustriert, während die stufenweise Ueberführung des Produktes der Formel III in (R,R,R)- α -Tocopherol durch die Beispiele 3-9 und 11 illustriert wird.

Beispiel 1

30

Herstellung von 2,3,6-Trimethyl-4-(1'-hydroxymethyl-1'-methyl-allyloxy)-phenylacetat

a) Zu einer Lösung von 10 g 2,3,6-Trimethylhydrochinon-1-monoacetat (Formel I, R = CH_3CO) in 40 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 120 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O), anschliessend 5,0 g 3,4-Epoxy-3-

- methyl-1-butene, gegeben. Nach Röhren während 30 Minuten bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann die organische Phase über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Diäthyläther/n-Hexan) 12 g reines Produkt, 2,3,6-Trimethyl-4-(1'-hydroxymethyl -1'-methyl-allyloxy)-phenylacetat, in Form eines farblosen Oels gewonnen.
- 10 b) Die Methode von a) wird wiederholt, jedoch mit den Unterschieden, dass als Lösungsmittel Diäthyläther verwendet wird, und dass anstelle von Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) Palladium(II)-acetat (116 mg) und Triphenylphosphin (540 mg) eingesetzt werden. In diesem Fall 15 wird also der Palladium(O)-Katalysator *in situ* erzeugt. Man erhält das gleiche Produkt wie dasjenige der Methode a)
- 20 c) Die Methode von a) wird wiederholt, jedoch mit dem Unterschied, dass anstelle von Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) Palladium(II)-acetat (116 mg), Triphenylphosphin (680 mg) und Ameisensäure (50 mg, Reduktionsmittel) eingesetzt werden. Auch in diesem Fall wird also der Palladium(O)-Katalysator *in situ* erzeugt. Man erhält das gleiche Produkt wie dasjenige der Methode a).
- 25 d) Die Methode von a) wird wiederholt, jedoch mit den Unterschieden, dass als Katalysator der Kupfer(I)-trifluormethansulfonat-Benzol-Komplex (40 mg) verwendet und 4 Stunden geführt wird. Man erhält das gleiche Produkt wie in a).
- 30 e) Die Methode von a) wird wiederholt, jedoch mit den Unterschieden, dass als Katalysator Bis-(triphenylphosphin)-nickel(O)-dicarbonyl (980 mg) verwendet und ca. 16 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt wird. Man erhält 35 das gleiche Produkt wie in a).

f) Die Methode von a) wird wiederholt, jedoch mit dem Unterschied, dass als Katalysator Tetrakis-(triphenylphosphin)-platin(O) (180 mg) verwendet wird. Man erhält das gleiche Produkt wie in a).

5

Beispiel 2Herstellung von 4-Hydroxy-5-(4'-hydroxy-3'-methyl-2'-butenyl)-2,3,6-trimethyl-phenylacetat

10

a) In eine Lösung von 5 g 2,3,6-Trimethyl-4-(1'-hydroxy-methyl -1'-methyl-allyloxy)-phenylacetat in 80 ml Methylenchlorid wird bei 0°C ein schwacher Chlorwasserstoff-Strom geleitet. Nach Rühren während 30 Minuten bei 0°C wird die resultierende Suspension auf wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, und aus dem Rückstand (4,9 g) werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Diäthyläther/n-Hexan) 4,3 g 4-Hydroxy-5-(4'-hydroxy-3'-methyl-2'-butenyl) -2,3,6-trimethyl-phenylacetat in der E-Form, Smp. 144-146°C, gewonnen.

b) Eine Lösung von 6,3 g 2,3,6-T trimethyl-4-(1'-hydroxy-methyl -1'-methyl-allyloxy)-phenylacetat in 150 ml Toluol wird während 6 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der resultierende Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Diäthyläther/n-Hexan/Methanol). Es werden 4,7 g 4-Hydroxy-5-(4'-hydroxy-3'-methyl-2'-butenyl) -2,3,6-trimethyl-phenylacetat in der E-Form, Smp. 144-146°C, und 0,7 g des entsprechenden Produktes in der Z-Form, Smp. 138-139°C, isoliert.

Beispiel 3

Herstellung von 4-(2',5'-Dihydroxy-3',4',6'-trimethyl-phenyl)-2-methyl-2-butenol

5

2,9 g 4-Hydroxy-5-(4'-hydroxy-3'-methyl-2'-butenyl)-2,3,6-trimethyl-phenylacetat werden zu einer Lösung von 2,0 g Kaliumhydroxid in wässrigem Aethanol (50 ml Aethanol, 10 ml Wasser) gegeben, und das Gemisch wird unter Argon 10 2 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und auf Wasser gegossen. Das wässrige Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert, und die Aetherphase wird der Reihe nach mit Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über 15 wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das resultierende rohe Produkt (3,0 g) wird aus Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält 1,32 g 4-(2',5'-Dihydroxy-3',4',6'-trimethyl-phenyl)-2-methyl-2-butanol in Form von gelben Kristallen, Smp. 149°C (unter 20 Zersetzung).

Beispiel 4

Herstellung von 4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethyl-

25 phenyl)-2-methyl-2-butenol

Ein Gemisch aus 3,0 g 4-(2',5'-Dihydroxy-3',4',6'-trimethyl-phenyl)-2-methyl-2-butenol, 40 ml Methylenchlorid, 6 ml Wasser, 5,6 g Natriumhydroxid, 0,6 g Kaliumcarbonat, 30 1,6 g Dimethylsulfat und 0,25 g tert.Butylammoniumbromid wird 3 Stunden bei 30°C unter Argon gut gerührt, danach auf Wasser gegossen. Das wässrige Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert, und die Aetherphase wird der Reihe nach mit Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über 35 wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand (3,7 g) werden mittels Säulen-chromatographie (Kieselgel, Diäthyläther/n-Hexan) 1,6 g

4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethyl-phenyl) -2-methyl-2-butanol in Form von weissen Kristallen. Smp. 87-88°C, erhalten.

5

Beispiel 5Herstellung von (2R,3R)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2,3-epoxy-2-methylbutanol

- 10 0,594 ml Titantetraisopropoxid wird in 10 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Hierauf werden bei -20°C 524 mg Dibutyl-D-tartrat zugetropft und das Gemisch 10 Minuten bei -20°C stehen gelassen. Dann werden 197 mg 4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-2-butanol zugegeben und anschliessend noch 180 mg tert.Butylhydroperoxid (80%) zugetropft (als Lösung in 0,5 ml Methylenchlorid). Die so erhaltene gelbe Lösung wird 4 bis 5 Tage bei -20°C stehen gelassen, dann mit 5 ml 1N Natronlauge versetzt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 1 Stunde gerührt. Die Phasen werden dann getrennt, und die Wasserphase wird zweimal mit Methylenchlorid gewaschen. Anschliessend werden die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene farblose Öl wird in 20 ml Diäthyläther gelöst und mit 5 ml 1N Natronlauge 1 Stunde gerührt. Die Phasen werden wiederum getrennt, die Wasserphase zweimal mit Diäthyläther gewaschen und die organischen Phasen über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 188 mg (98%) (2R,3R)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2,3-epoxy-2-methylbutanol. $[\alpha]_D^{20} +18,2^\circ$ ($c = 2\%$ in CHCl_3).

Beispiel 6Herstellung von (S)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2-methyl-1,2-butandiol

5

a) 185 mg (2R,3R)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2,3-epoxy-2-methylbutanol werden in 5 ml Methanol gelöst, und die Lösung wird anschliessend mit 5 ml Wasser verdünnt. Hierauf wird Raney-Nickel zugegeben und das
10 Gemisch 2 Stunden unter Wasserstoff am Rückfluss erhitzt. Nach beendetem Wasserstoffsauftreten wird filtriert, mit Methanol und Methylenechlorid gewaschen und am Rotationsverdampfer eingeengt. Zurückbleibendes Wasser wird durch Zugabe von Methylenechlorid azeotrop abdestilliert. Das erhaltene Öl wird aus n-Hexan/Diäthyläther umkristallisiert, und man erhält 161 mg 55%iges (S)-4-(2',5'-Dimethoxy-
15 -3',4',6'-trimethylphenyl)-2-methyl-1,2-butandiol (48% Ausbeute; GC-Analyse des Acetonids). Daten der Reinsubstanz: Smp. 86-87°C; $[\alpha]_D^{20} +2.55^\circ$ (c = 5,3% in
20 CHCl₃).

b) 1,10 g (2R,3R)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2,3-epoxy-2-methylbutanol werden in 2 ml Pyridin gelöst. Dann werden 0,5 ml Trimethylchlorsilan zugesetzt
25 und das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf wird Natriumbicarbonatlösung zugegeben und das Gemisch mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene (2R,3R)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2,3-epoxy-2-methyl-1-(trimethylsilyloxy)-butan wird in 10 ml Diäthyläther gelöst, mit 40 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird Ammoniumhydrogendifluorid-Lösung zugegeben und anschliessend mit Aethylacetat
30 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und im Hochvakuum weiter getrocknet. Man erhält dabei 804 mg (73%)

(S)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-
-1,2-butandiol. Smp. 86-87°C. $[\alpha]_D^{20} +2,53^\circ$ (c = 5,3%
in CHCl_3).

5

Beispiel 7Herstellung von (S)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethyl-
phenyl)-1,2-epoxy-2-methylbutan

10 237 mg Tosylchlorid und 350 mg (S)-4-(2',5'-Dimethoxy-
-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-1,2-butandiol werden in
1 ml Methylenchlorid gelöst. Dann wird bei 0°C 0,180 ml
Pyridin zugetropft und das Gemisch 1 Stunde bei 0°C und
dann 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Hierauf
15 werden 1 g Eis und 0,3 ml konzentrierte Salzsäure zuge-
geben. Dann wird mit Methylenchlorid extrahiert, der
Extrakt getrocknet und eingeengt. Man erhält 511 mg (95%)
(S)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-
-1-toluylsulfonyloxy-2-butanol. $[\alpha]_D^{20} +1,2^\circ$ (c =
20 2,6% in CHCl_3).

177 mg (S)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)
-2-methyl-1-toluylsulfonyloxy-2-butanol werden in 1 ml
Aethanol gelöst und mit 0,3 ml alkoholischer Kalilauge
25 (1.5N) versetzt. Das Gemisch wird 10 Minuten bei Raumtempe-
ratur stehen gelassen, dann werden 30 ml Methylenchlorid
zugegeben und das Gemisch über wasserfreiem Natriumsulfat
getrocknet und eingeengt. Man erhält 105 mg (S)-4-(2',5'-
-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-1,2-epoxy-
30 -butan, Smp. 47-48°C. $[\alpha]_D^{20} +4,91^\circ$ (c = 2,2% in
 CHCl_3).

Beispiel 8Herstellung von (3R,7R,11R)-1-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-3,7,11,15-tetramethyl-hexadec-3-ol

5

5,8 mMol (3R,7R)-3,7,11-Trimethyl-dodecylbromid werden in 20 ml Diäthyläther mit geätztem Magnesium 1/4 Stunde am Rückfluss erhitzt. Dann werden bei 0°C 1 g (S)-4-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-1,2-epoxybutan, 0,9 g Kupfer(I)-2-propylacetylid (bzw. 1,2 g Kupfer(I)-bromid-dimethylsulfid-Komplex) zugesetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird anschliessend auf Raumtemperatur ansteigen gelassen und das Gemisch während ca. 16 Stunden gerührt. Dann werden 10 ml Ammoniumchlorid zugegeben und das Gemisch mit Diäthyläther extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, eingeengt und im Kugelrohr destilliert ($K_p_{0,01} = 140^\circ\text{C}$). Man erhält 1,28 g (72%) [bzw. 1,41 g (79%)] (3R,7R,11R)-1-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -3,7,11,15-tetramethyl-hexadecan-3-ol als farbloses Oel, $[\alpha]_D^{20} -0,67^\circ$ ($c = 0,9\%$ in CHCl_3).

$\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_3$ (476,79) Ber.: C = 78,09% H = 11,84%

Gef.: C = 77,92% H = 11,88%

25

Beispiel 9Herstellung von (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol

Zu einer Lösung von 530 mg (1,12 mMol) (3R,7R,11R)-1-(2',5'-Dimethoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -3,7,11,15-tetramethylhexadecan-3-ol in 50 ml Acetonitril werden unter Röhren 1,38 g Cer(IV)ammoniumnitrat in 5 ml Wasser zugegeben, und das Gemisch wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dreimal mit je 20 ml Methylenechlorid extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Man

erhält 480 mg (3'R,7'R,11'R)-2-(3'-Hydroxy-3',7',11',15'-tetramethyl -hexadecan-1'-yl)-3,4,5-trimethyl-1,4-benzo-chinon.

- 5 Das Produkt wird in 100 ml Methanol gelöst und über 10% Palladium/Kohle hydriert. Dann werden 0,5 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt und das Gemisch während 2 Stunden auf 50°C erwärmt. Danach wird durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und anschliessend filtriert.
- 10 Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol/Aethylacetat (2:1) chromatographiert. Man erhält auf diese Weise 375 mg (90%) (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol (natürliches Vitamin E) als schwach gelbliches Öl. Die Enantiomerenreinheit des auf obige Weise erhaltenen
- 15 (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherols beträgt 95%.

Beispiel 10

- 20 Herstellung von (E,Z)-4-(2',5'-Diacetoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-2-butenylacetat

5,0 g 2,3,6-Trimethyl-4-(1'-hydroxymethyl-1'-methyl-allyloxy)-phenylacetat (hergestellt nach Beispiel 1) werden in 50 ml Acetanhydrid gelöst und mit 0,1 g Dimethylaminopyridin versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch während 7 Stunden bei 100°C gehalten, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und auf wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen. Das wässrige Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert, und die Aetherphase wird der Reihe nach mit Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Es resultieren 5,4 g eines Kristallisates von 4-(2',5'-Diacetoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-2-butenylacetat, welches zu ca. 70% aus dem E- und zu ca. 30% aus dem Z-isomeren Produkt besteht. Durch Umkristallisation aus Diisopropyläther kann das reine

E-Isomere (Smp. 128-130°C) gewonnen werden.

Beispiel 11

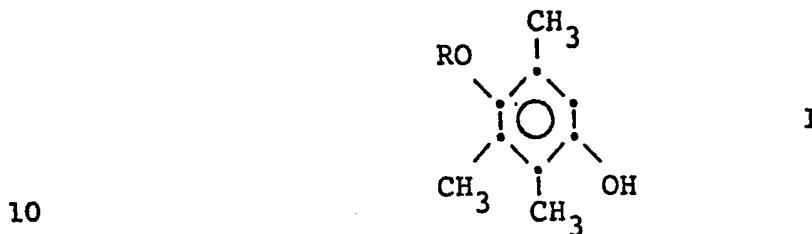
5 Herstellung von (E)-4-(2',5'-Diacetoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-2-butenol

5.0 g (E)-4-(2',5'-Diacetoxy-3',4',6'-trimethylphenyl)-2-methyl-2-butenylacetat werden in 50 ml Methanol gelöst
10 und mit 0,2 g Bortrifluoridätherat versetzt. Das Gemisch wird während 4 Stunden am Rückfluss gekocht, dann auf Raumtemperatur gekühlt und auf wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die wässrige Lösung wird mit Diäthyläther extrahiert, und die Aetherphase wird der Reihe nach
15 mit Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand (4.6 g) werden mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Diäthyläther/n-Hexan/-Methanol) 4.0 g (E)-4-(2',5'-Diacetoxy-3',4',6'-trimethylphenyl) -2-methyl-2-butenol in Form von weissen Kristallen, Smp. 118-120°C, erhalten.

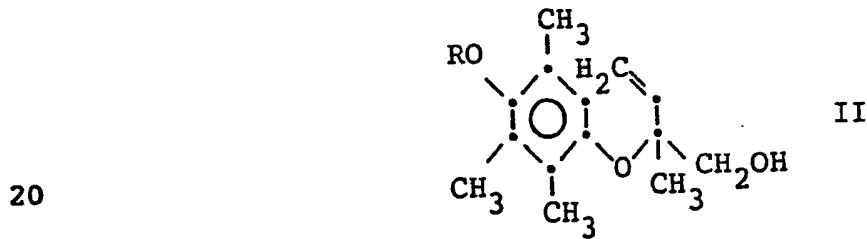
Dieses Produkt kann in analoger Weise zu Beispiel 5 bzw. Org. Synth. 62, 66 (1984) epoxidiert, das Epoxid in
25 an sich bekannter Weise unter gleichzeitiger Spaltung der Esterfunktionen mit Hydriden (z.B. Diboran) reduziert und der erhaltene Hydrochinon-Alkohol nach bekannten Methoden in (2R,4'R,8'R)- α -Tocopherol übergeführt werden.

Patentansprüche

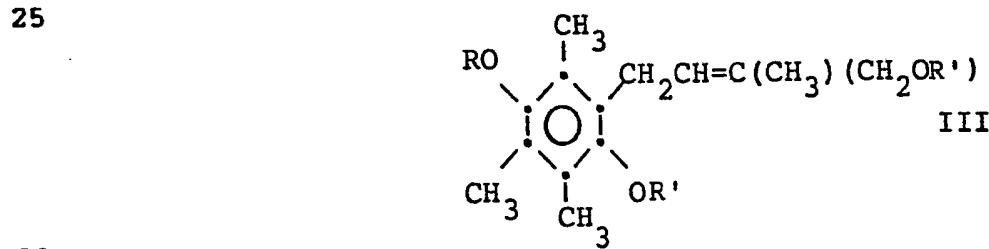
1. Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allge-
5 meinen Formel



worin R eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet,
mit 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten in Gegenwart eines
d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysators umsetzt und gewünsch-
15 tenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt,
einer Claisen-Umlagerung unterwirft, wobei eine Verbindung
der allgemeinen Formel



30

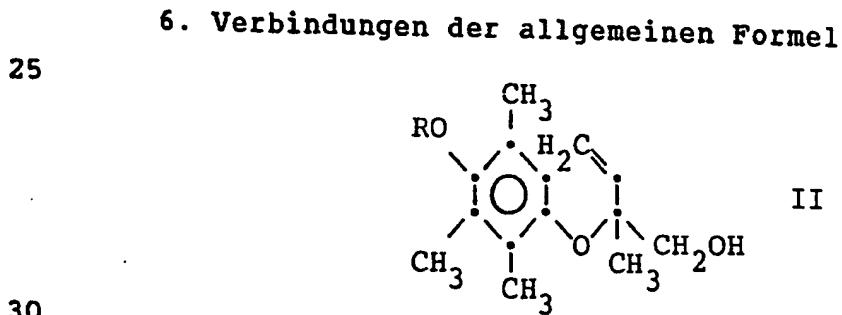
worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, und R' Wasserstoff oder eine Acylgruppe bedeutet,
erhalten wird.

35 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die Hydroxylschutzgruppe R Acetyl ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysator Bis-(triphenylphosphin)-nickel(O)-dicarbonyl; der Kupfer(I)-trifluormethansulfonat-Benzol-Komplex; Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O); die Verbindung der Formel Pd⁰(diop)₂, worin diop (2S,3S)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan oder (2R,3R)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan ist; (Trimethylphosphin)-silber(I)-chlorid; Tetrakis-(triphenylphosphin)-platin(O); oder (Triphenylphosphin)-gold(I)-chlorid ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysator ein Palladium(O)-enthaltender Komplex ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des vorhandenen d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysators bzw. eines den Palladium(O)-Katalysator erzeugenden Palladium(II)-Salzes 0,05 bis 100 Molprozent, bezogen auf die Menge Verbindung der allgemeinen Formel I, beträgt.

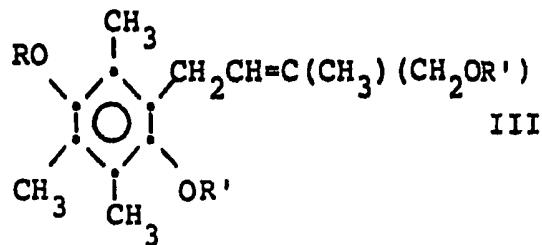


worin R eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet.

7. Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxylschutzgruppe R Acetyl ist.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



worin R eine Hydroxylschutzgruppe und R' Wasserstoff oder eine Acylgruppe bedeutet,

10 als Isomerengemisch oder in getrennter E- oder Z-Form.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R Acetyl und R' Wasserstoff oder Acetyl bedeuten.

15

20

25

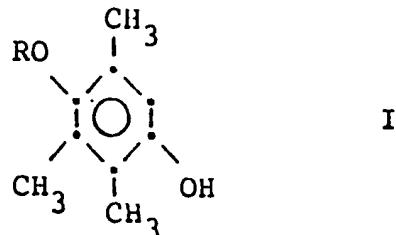
30

35

Patentansprüche für Österreich

1. Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonderivaten,
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allge-
meinen Formel
5

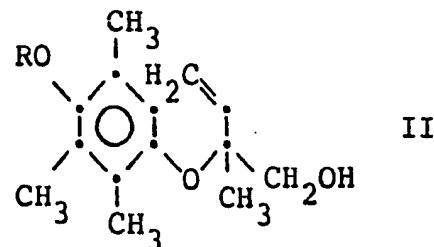
10



15

worin R eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet,
mit 3,4-Epoxy-3-methyl-1-buten in Gegenwart eines
d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysators umsetzt und gewünsch-
tenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel

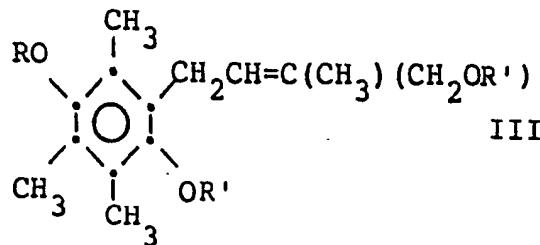
20



25

worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt,
einer Claisen-Umlagerung unterwirft, wobei eine Verbindung
der allgemeinen Formel

30



worin R die oben angegebene Bedeutung besitzt, und R'
Wasserstoff oder eine Acylgruppe bedeutet,
erhalten wird.

35

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass die Hydroxylschutzgruppe R Acetyl ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysator Bis-(triphenylphosphin)-nickel(O)-dicarbonyl; der Kupfer(I)-trifluormethansulfonat-Benzol-Komplex; Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O); die Verbindung der Formel Pd⁰(diop)₂, worin diop (2S,3S)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan oder (2R,3R)-2,3-O-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan ist; (Trimethylphosphin)-silber(I)-chlorid; Tetrakis-(triphenylphosphin)-platin(O); oder (Triphenylphosphin)-gold(I)-chlorid ist.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysator ein Palladium(O)-enthaltender Komplex ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des vorhandenen d¹⁰-Uebergangsmetall-Katalysators bzw. eines den Palladium(O)-Katalysator erzeugenden Palladium(II)-Salzes 0,05 bis 100 Molprozent, bezogen auf die Menge Verbindung der allgemeinen Formel I, beträgt.
